

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی اراک

دانشکده پزشکی

پایان نامه :

پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای تخصصی در رشته داخلی

عنوان :

**بررسی اثر تجویز ویتامین D بر روی مقاومت به انسولین در بیماران
مبتلا به دیابت نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت شهر اراک در
سال ۸۸-۱۳۸۷**

استاد راهنما :

دکتر افسانه طلایی

فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه

نگارش و پژوهش :

دکتر مهناز محمدی

دستیار داخلی

سال تحصیلی ۸۹-۸۸



Arak University of Medical Sciences

School of Medicine

A thesis presented for the Residency Certification on Internal Medicine(M.D)

Title:

**The evaluation of effect of vitamin D on insulin
resistance in type two diabetic patients**

Supervisor:

Talaei A.

Endocrinologist, Assistant Professor

By:

Mohamadi M

Internal resident

Year: 2009-2010

Thesis No:

تقدیر و سپاس از

اساتید کرامی

سرکار خانم دکتر افسانه طلایی

جناب آقای دکتر علی پهرنی

که در انجام مراحل مختلف این تحقیق صمیمانه وقت گرانبهای خود را در اختیارم گذاشتند و بی شک بدون
راهنماییهای ارزنده شان این کار محقق نمی شد.

تقدیم بہ مہربانم

ہمسرم

کہ صبورانہ با مہربانی اش، محبت و آرامش را بہ من ہدیہ کردہ است۔

تقدیم بہ

پدر بزرگوارم

او کہ مہر شایہ کستر بظاتم و وجودش کرمانبخش حیاتم است بہ پاس ہمہ خوبی ہا و مہربانی ہایش

و مادرم

کہ روحش چون چراغی راہنما بر بطنہ بطنہ می عمرم نظارہ کر است.

اختصارات

25 (OH) D.....D	۲۵ هیدروکسی ویتامین D
1,25 (OH) ₂ D.....D	۱ و ۲۵ دی هیدروکسی ویتامین D
DM : Diabete Melitus	دیابت شیرین
ESRD : End Stage Renal Disease.....	بیماری کلیوی مرحله آخر
MODY : Maturity Onset diabete of Young.....	دیابت بزرگسالی با شروع در بلوغ
GDM : Gestational Diabete Melitus	دیابت ملیتوس حاملگی
FFAS : Free Fatty Acides.....	اسیدهای چرب آزاد
LPL : Lipoprotein Lipase	لیپوپروتئین لیپاز
IFG : Impaired Fasting Glucose	گلوکز ناشتای مختل
IGT : Impaired Glucose Tolerance	تحمل گلوکز مختل
HHS :Hyperosmolar Hyperglycemic State	وضعیت هایپر اسمولار هایپر گلاسمیک
FBS : Fasting Blood Sugar	قند خون ناشتا
PTH : Parathyroid Hormone	هورمون پاراتیروئید
TNF : Tissue Necrotizing Factor	فاکتور نکروز تومور
VDR : Vitamin D Receptor	گیرنده ویتامین D
Vit D : Vitami D.....D	ویتامین D
IL6 : Inter Loukin -6	اینترلوکین ۶
RA : Reumatoid Artheritis.....	آرتریت روماتوئید

چکیده فارسی

عنوان: بررسی اثر تجویز ویتامین D بر روی مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به دیابت

نوع ۲ مراجعه کننده به کلینیک دیابت شهر اراک در سال ۸۸-۱۳۸۷

استاد راهنما: دکتر افسانه طلایی، فوق تخصص بیماریهای غدد و متابولیسم، استادیار دانشگاه

نگارش و پژوهش: دکتر مهناز محمدی، دستیار داخلی

مقدمه:

طی دهه های گذشته بیماریهای غیر استخوانی متعددی در ارتباط با کمبود ویتامین D شناخته شده اند که شامل دیابت شیرین نوع دو می باشد. مطالعات متعددی ثابت کرده است که ویتامین D ممکن است نقش عملکردی در تحمل به گلوکز از طریق اثرات خود بر روی ترشح انسولین و حساسیت به انسولین ایفا کند. این مطالعه اثر مکملهای ویتامین D را بر روی کنترل قند در دیابت شیرین نوع دو، بررسی می کند.

روش کار:

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی بر روی صد بیمار مبتلا به دیابت نوع دو در سنین ۳۰ تا ۷۰ سال می باید که به روش نمونه گیری آسان از کلینیک دیابت شهر اراک انتخاب شدند و بیماران از نظر وزن، قد و BMI و آزمایشات کبدی و کلیوی، چربی، قند ناشتا، انسولین، کلسیم، فسفر، آلکالین فسفاتاز و ۲۵ هیدروکسی ویتامین D و HOMH-IR بررسی شدند. کلیه نتایج در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه گیری شدند. سپس بیماران به مدت چهار هفته تحت درمان با ۵۰۰۰۰ واحد ویتامین D خوراکی روزانه قرار گرفتند. آنالیز یافته ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS

نسخه ۱۷ انجام گرفت و نتایج بوسیله روشهای توصیفی و مقایسه میانگین ها و در آنالیز تحلیلی بر اساس آزمون K-S از یکی از تستهای paired T یا Wilcoxon استفاده گردید.

نتایج :

بیماران ۷۰ نفر (۷۰٪) زن و ۳۰ نفر (۳۰٪) مرد بودند. میانگین (OH)D ۲۵ بیماران ng/ml $43/03 \pm 19/28$ (میانگین \pm انحراف معیار) بود. ۲۴٪ بیماران کمبود ویتامین D داشتند (بر اساس $25(OH) D \leq 20$ ng/ml). میانگین قند ناشتا در ابتدا $138/48 \pm 36/74$ mg/dl بود که در پایان مطالعه به $131/02 \pm 39$ mg/dl (میانگین \pm انحراف معیار) رسید ($P = 0/05$). میانگین انسولین در ابتدا $10/76 \pm 9/46$ μ Iu/ml بود که در پایان مطالعه به $8/6 \pm 8/25$ μ Iu/ml (میانگین \pm انحراف معیار) رسید. ($P = 0/028$) و میانگین HOMA-IR در ابتدا $3/57 \pm 3/18$ بود که در پایان به $2/89 \pm 3/28$ (میانگین \pm انحراف معیار) رسید ($P=0/008$).

نتیجه گیری :

یافته ها نشان داد که بهبودی آشکاری در قند ناشتا و انسولین و HOMA-IR بعد از درمان با ویتامین D رخ داد و مکمل ویتامین D می تواند باعث بهبود کنترل قند در دیابت نوع دو شود.

واژگان کلیدی :

دیابت ، انسولین ، قند ، ویتامین D ، HOMA-IR

Abstract

Title: The evaluation of effect of vitamin D on insulin resistance in type two diabetic patients

Supervised by: Talaei A. Endocrinologist, Assistant Professor

Author: Dr. Mohammadi M. Internal resident

Introduction:

Over the last decade numerous nonskeletal diseases associations have been reported with vitamin D deficiency including type2 diabetes mellitus (T2DM). Different studies provide compelling evidence that vitamin D may play a functional role in the preservation of glucose tolerance through its effects on insulin secretion and insulin sensitivity. This study evaluates the effect of vitamin D supplementation on glucose control in T2DM.

Method:

This is a clinical trial study on 100 patients with T2DM aged 30 -70 years, were enrolled from Arak diabetes clinic by randomized sampling. Participants were assessed including weight, height, BMI, liver and renal tests, lipid profile, FBS, insulin, Ca, P, Alp, 25(OH) vit D and HOMA-IR. All outcome measures are performed at the base and the end of study. Then patients received 50000 u vit D oral, daily for four weeks. Statistical analysis be performed using SPSS 17. Results analyzed by descriptive tests and comparison of means for variables, was made using paired T_ test or Wilcoxon test.

Results:

Participants were 70 women (%70), 30 men (%30). Mean of 25(OH) vit D was 43.03 ± 19.28 ng/ml (mean \pm SD). %24 of participants were vit D deficient based on cut off 25(OH) D ≤ 20 ng/ml. Mean \pm SD at the base and the end for FPG was 138.48 ± 36.74 mg/dl and 131.02 ± 39 mg/dl (P=0.05), for insulin 10.76 ± 9.46 μ Iu/ml and 8.6 ± 8.25 μ Iu/ml (P=0.02), and for HOMA-IR 3.57 ± 3.18 and 2.89 ± 3.28 (P=0.008) respectively.

Conclusion:

The finding shows there is a significant improvement in FPG, insulin and HOMA-IR after treatment with vitamin D and shows vitamin D supplementation can improve glucose control in T2DM.

Key words:

Diabete, Insulin, FPG, HOMA-IR.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
	فصل اول : مقدمه
۲	۱-۱- بیان مسئله
۳	۲-۱- کلیات
۳	۱-۲-۱- دیابت شیرین
۳	۱-۱-۲-۱- تعریف
۳	۲-۱-۲-۱- طبقه بندی
۴	۳-۱-۲-۱- اپیدمیولوژی
۵	۴-۱-۲-۱- تشخیص
۵	۵-۱-۲-۱- مکانیسمهای ایجاد دیابت نوع ۲
۶	۶-۱-۲-۱- مقاومت به انسولین
۸	۷-۱-۲-۱- عوارض دیابت
۸	۸-۱-۲-۱- درمان دیابت
۹	۲-۲-۱- ویتامین D
۹	۱-۲-۲-۱- سنتز و متابولیسم
۱۱	۲-۲-۲-۱- اعمال ویتامین D
۱۳	۳-۲-۲-۱- کمبود ویتامین D
۱۴	۴-۲-۲-۱- تشخیص کمبود ویتامین D
۱۵	۵-۲-۲-۱- درمان کمبود ویتامین D

۱۵.....	۱-۲-۲-۶- اثرات ویتامین D بر دیابت نوع ۲.....
۱۹.....	۱-۳- اهداف.....
۱۹.....	۱-۳-۱- هدف اصلی.....
۱۹.....	۱-۳-۲- اهداف ویژه.....
۱۹.....	۱-۳-۳- اهداف کاربردی.....
۱۹.....	۱-۴- سئوالات و فرضیات.....
۱۹.....	۱-۴-۱- سئوالات.....
۱۹.....	۱-۴-۲- فرضیه.....
۲۰.....	۱-۵- تعریف واژه ها.....

فصل دوم : بررسی متون

۲۲.....	۱-۲- مروری بر مطالعات انجام شده.....
---------	--------------------------------------

فصل سوم : مواد و روش کار

۲۶.....	۱-۳- نوع مطالعه و جامعه مورد آزمون.....
۲۶.....	۲-۳- حجم نمونه و روش نمونه گیری.....
۲۶.....	۳-۳- روش و تکنیک کار.....
۲۷.....	۴-۳- معیارهای ورود و خروج از مطالعه.....
۲۷.....	۳-۴-۱- معیارهای ورود به مطالعه.....
۲۷.....	۳-۴-۲- معیارهای خروج از مطالعه.....

۳-۵- روش آماری تجزیه و تحلیل اطلاعات ۲۸

۳-۶- جدول متغیر ها ۲۹

۳-۷- ملاحظات اخلاقی ۲۹

۴-۱- نتایج ۳۱

۴-۲- جداول ۳۴

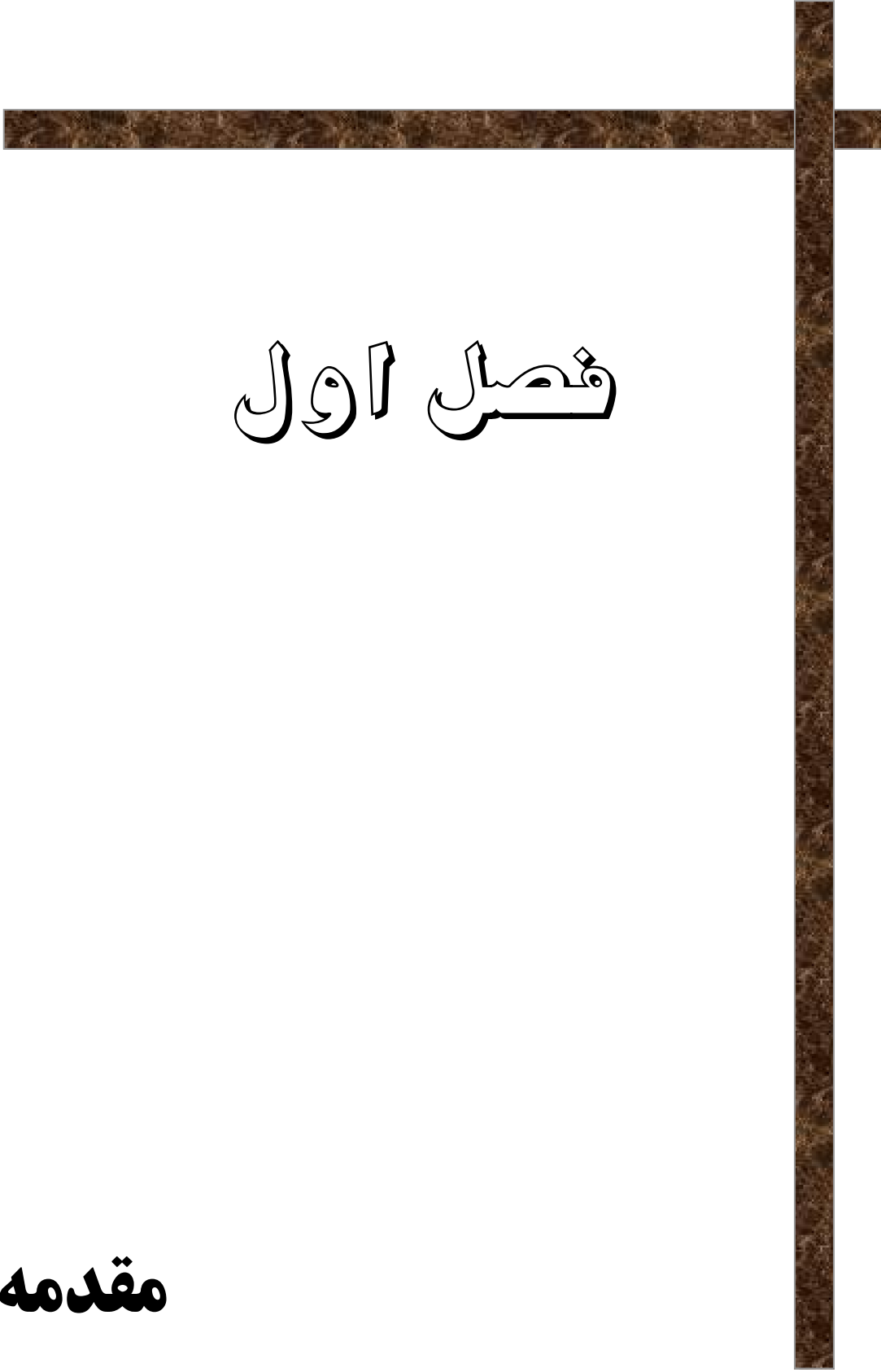
فصل پنجم : بحث و نتیجه گیری

۵-۱- بحث و نتیجه گیری ۳۷

۵-۲- نتیجه گیری ۴۳

فهرست جداول

صفحه	عنوان
جدول ۱-۴ : میانگین و انحراف معیار قند ناشتای پلاسما ،انسولین و HOMA-IR قبل و بعد از درمان با ویتامین D در بیماران دیابتی نوع دو ۳۴	۳۴
جدول ۲-۴ : مقادیر ضریب بتا و p-value و ضریب تعیین برای قند ناشتا بعد از درمان با ویتامین D (برحسب میلی گرم بر دسی لیتر) ۳۴	۳۴
جدول ۳-۴ : مقدار ضریب بتا و p-value و ضریب تعیین برای انسولین بعد از درمان با ویتامین D (برحسب میکرو واحد بر میلی لیتر) ۳۵	۳۵
جدول ۴-۴ : مقدار ضریب بتا و p-value و ضریب تعیین برای Homa-IR بعد از درمان با ویتامین D ۳۵	۳۵

A decorative graphic consisting of a vertical brown bar on the right side and a horizontal brown bar at the top, intersecting to form a crosshair shape.

فصل اول

مقدمه

۱-۱- بیان مسئله

کمبود ویتامین D در خردسالان و بالغین شایع است و منجر به پوکی و نرمی استخوان و ضعف عضلانی و شکستگی استخوان می‌شود (۱). در ترکیه و هند ۵۰-۳۰٪ افراد کمبود ویتامین D دارند (۲ و ۳).

در ایران نیز کمبود ویتامین D شایع است. در مطالعه‌ای در اصفهان میزان کمبود ویتامین D در دختران دبیرستانی ۷۲٪ برآورد شده است (۴). همچنین کمبود ویتامین D همراه با افزایش ۵۰-۳۰٪ در ریسک کانسروکولون، پروستات و پستان می‌باشد (۶، ۵ و ۷).

در فنلاند تجویز ویتامین D به کودکان در سال اول زندگی باعث کاهش ریسک دیابت نوع ۱ به میزان ۸۰٪ شده است (۸). همچنین مصرف کلسیم و ویتامین D باعث کاهش ۳۳٪ در ریسک دیابت نوع ۲ می‌شود (۹) و کمبود ویتامین D با نارسایی احتقانی قلب و افزایش CRP همراه بوده است (۱۰)، همچنین کمبود ویتامین D منجر به افزایش بروز افسردگی و اسکیزوفرنی می‌شود (۱۱ و ۱۲).

در نیوزیلند مصرف مکمل ویتامین D در مقایسه با پلاسبو در زنان ۲۳ تا ۶۸ ساله باعث بهبودی واضح در میزان حساسیت به انسولین و کاهش مقاومت به انسولین و کاهش انسولین خون شد (۱۳). همچنین در ایالت متحده در مطالعه‌ای مشخص شد که کمبود ویتامین D با بیماریهای مختلف از جمله سرطان، بیماریهای قلبی و دیابت همراه است و توصیه به مصرف حداقل ۱۵۰۰ واحد ویتامین D روزانه از طریق غذا یا مکمل ها شد (۱۴).

همچنین در ایالات متحده طی بررسی ها مشخص شده که تاثیر ویتامین D در ترشح انسولین برای هوموستاز گلوکز در بدن لازم است و غلظت بالای (OH)D ۲۵ دارای اثرات محافظتی بر ایجاد دیابت نوع ۲ دارد و ویتامین D ارتباط معکوسی با مقاومت به انسولین دارد (۱۵).

با توجه به شیوع بالای کمبود ویتامین D و اثرات متعدد آن در بیماریهای مختلف بخصوص در ایجاد مقاومت به انسولین و توسعه دیابت نوع ۲، لازم است که تاثیرات تجویز ویتامین D بر میزان مقاومت به انسولین در دیابت نوع ۲ بررسی شود.

۱-۲- کلیات

۱-۲-۱- دیابت شیرین

۱-۱-۲-۱- تعریف

دیابت شیرین گروهی از اختلالات متابولیک را شامل می شود که از نظر صفت ظاهری هایپرگلیسمی با یکدیگر مشترکند. چندین نوع مختلف دیابت وجود دارد که بر اثر واکنش های پیچیده ژنتیکی، عوامل محیطی و انتخاب نحوه زندگی ایجاد می گردند. بسته به اتیولوژی دیابت، عوامل دخیل در هایپرگلیسمی ممکن است شامل کاهش ترشح انسولین، کاهش مصرف گلوکز و افزایش تولید گلوکز باشند. در ایالات متحده، دیابت علت اصلی بیماری کلیوی مرحله آخر (ESRD)، قطع غیر ترومائی اندام تحتانی و نابینایی بزرگسالان را به خود اختصاص میدهد (۱۶).

۱-۲-۱-۲- طبقه بندی

دو گروه گسترده دیابت شامل نوع ۱ و نوع ۲ وجود دارد. دیابت نوع A۱ در نتیجه تخریب خود ایمنی سلول بتا ایجاد می گردد که معمولاً موجب کمبود انسولین خواهد شد.

افراد مبتلا به دیابت نوع B1 فاقد شاخصهای نشاندهنده فرایند تخریب خود ایمنی سلولهای بتا می باشند. دیابت نوع B1 نیز با کمبود انسولین به وسیله مکانیسم نامشخص به علاوه تمایل به ایجاد کتوز مشخص می گردد(۱۶).

دیابت نوع ۲ معمولاً با شواهدی مبنی بر درجات متغیری مقاومت به انسولین، اختلال ترشح انسولین و افزایش تولید گلوکز مشخص می شود. نقایص مجزای ژنتیکی و متابولیک در عملکرد و یا ترشح انسولین، عامل اصلی ایجاد خصوصیات ظاهری هایپرگلیسمی در دیابت نوع ۲ به شمار می رود(۱۶).

اشکال دیگر دیابت شامل دیابت بزرگسالی با شروع در بلوغ (Maturity onset diabetes of the young) است که بصورت توارث اتوزومال غالب و شروع زود رس معمولاً کمتر از ۲۵ سال هایپرگلیسمی و اختلال در ترشح انسولین می باشد. همچنین دیابت در اثر بیماری آگزوکراین پانکراس که بخش اعظم جزایر آن (بیش از ۸۰٪) تخریب شده، ایجاد می گردد. اختلالات غددی مختلف از جمله کوشینگ و آکرومگالی نیز می توانند با دیابت تظاهر یابند. همچنین عدم تحمل گلوکز ممکن است اولین بار در طول حاملگی شناسایی گردد. مقاومت به انسولین وابسته به تغییرات متابولیک اواخر حاملگی، نیاز به انسولین را افزایش میدهد و ممکن است منجر به بروز هایپرگلیسمی و یا اختلال در تحمل گلوکز شود که به آن دیابت حاملگی (GDM) گویند(۱۶).

۱-۲-۱-۳- اپیدمیولوژی

شیوع جهانی دیابت بطور چشمگیری در دو دهه گذشته افزایش یافته است و از ۳۰ میلیون مورد در سال ۱۹۸۵ به ۱۷۷ میلیون مورد در سال ۲۰۰۰ رسیده است و بر اساس پیش بینی انجام شده به بیش از ۳۲۰ میلیون در سال ۲۰۳۰ خواهد رسید. اگرچه شیوع هر دو نوع

۲و۱ دیابت در حال افزایش است اما دیابت نوع ۲ افزایش بیشتری دارد زیرا چاقی و کاهش سطح فعالیت در کشورهای صنعتی رو به رشد است (۱۶).

۱-۲-۱-۴- تشخیص

معیارهای تشخیص دیابت به صورت زیر می باشد :

علائم دیابت همراه با غلظت تصادفی گلوکز خون برابر یا بالاتر از ۱۱/۱ میلی مول در لیتر (۲۰۰ mg/dl) یا گلوکز ناشتا پلاسما برابر یا بالاتر از ۷ میلی مول در لیتر (۱۲۶ mg/dl) یا گلوکز پلاسمای دو ساعته برابر یا بالاتر از ۱۱/۱ میلی مول در لیتر (۲۰۰ mg/dl) در طی یک تست تحمل گلوکز.

در غیاب هایپرگلیسمی قطعی و عدم جبران متابولیک حاد، این معیارها باید با استفاده از تکرار مجدد تست در روز دیگر مورد تایید قرار گیرد.

۱-۲-۱-۵- مکانیسمهای ایجاد دیابت نوع ۲

مقاومت به انسولین و ترشح غیر طبیعی انسولین، نقش مرکزی را در ایجاد دیابت نوع ۲ بر عهده دارد. گرچه همچنان در مورد نقض اولیه، اختلاف نظر وجود دارد، اما اغلب مطالعات از این دیدگاه حمایت می کند که مقاومت به انسولین بر نقایص ترشحی انسولین تقدم دارند و زمانی دیابت بوجود می آید که ترشح انسولین ناکافی باشد (۱۶).

ترشح و میزان حساسیت به انسولین با یکدیگر در ارتباط می باشند. در دیابت نوع ۲ ترشح انسولین در ابتدا در پاسخ به مقاومت انسولین و به منظور حفظ تحمل طبیعی گلوکز افزایش می یابد. ابتدا نقص ترشح انسولین خفیف بوده و بطور انتخابی ترشح انسولین تحریک شده با گلوکز را درگیر می سازد. پاسخ به دیگر عوامل غیر قندی تحریک کننده ترشح

انسولین، نظیر آرژینین حفظ می‌گردد. در نهایت نقص ترشح انسولین به سمت مرحله آشکار ترشح انسولین ناکافی پیش می‌رود. علت یا علل کاهش ظرفیت ترشحی انسولین در دیابت نوع ۲ آشکار نمی‌باشد. علیرغم فرضیه‌ای که وجود یا نقص ژنتیکی ثانویه، اضافه بر مقاومت به انسولین را به عنوان عامل ایجاد نارسایی سلول بتا در نظر می‌گیرد، تاکنون تحقیقات ژنتیکی وسیع، وجود جهشی در ژن های جزیره‌ای را رد کرده اند(۱۶).

۱-۲-۱-۶- مقاومت به انسولین

احتمالا مقاومت به انسولین طیف وسیعی از اختلالات را شامل می‌شود که هایپرگلیسمی یکی از ویژگیهای تشخیص داده شده در آنها را تشکیل می‌دهد. سندرم متابولیک، سندرم مقاومت به انسولین یا سندرم X واژه هایی هستند که به منظور توصیف مجموعه‌ای از ناهنجاری های متابولیکی که مقاومت به انسولین، فشار خون، دیس لیپیدمی، چاقی مرکزی یا احشایی، دیابت نوع ۲ یا اختلال تحمل قند و تسریع بیماریهای قلبی عروقی را در بر می‌گیرند، بکار می‌رود. این سندرم بسیار شایع است(۱۶).

تخمین زده می‌شود که درصد قابل توجهی (حدود ۷۵٪) از بیماران دچار دیابت نوع ۲ یا اختلال تحمل گلوکز (IGT)، دچار سندرم متابولیک می‌باشند.

قابل قبول ترین فرضیه که پاتوفیزیولوژی سندرم متابولیک را توضیح می‌دهد، مقاومت به انسولین است که با یک نقص تا حدودی ناشناخته در عملکرد انسولین ایجاد می‌شود. شروع مقاومت به انسولین با هایپرانسولینمی پس از غذا است که متعاقب آن هایپرانسولینمی در حالت ناشتا و در نهایت هایپرگلیسمی پایدار روی می‌دهند(۱۶).

یک عامل کمک کننده زود رس به ایجاد مقاومت به انسولین افزایش اسیدهای چرب در حال گردش می‌باشد. اسیدهای چرب آزاد (FFAS) متصل به آلبومین پلاسما به طور عمده